

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule  
Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 890 mikrogramom tivozaniba.

#### *Pomožne snovi z znanim učinkom:*

Ena trda kapsula vsebuje sledi tartrazina (E102) (8-12 % kemične sestave rumenega črnila za tisk) (glejte poglavje 4.4).

### Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 1340 mikrogramom tivozaniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

### Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule

Trda kapsula s temnomodrim neprozornim pokrovčkom in svetlorumenim neprozornim telesom, z rumenim napisom "TIVZ" na pokrovčku in temnomodrim napisom "LD" na telesu kapsule.

### Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule

Trda kapsula s svetlorumenim neprozornim pokrovčkom in svetlorumenim neprozornim telesom, s temnomodrim napisom "TIVZ" na pokrovčku in temnomodrim napisom "SD" na telesu kapsule.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Fotivda je indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje odraslih bolnikov z napredujočim rakom ledvičnih celic (RCC- *renal cell carcinoma*) in za odrasle paciente, ki še niso prejeli zaviralcev VEGFR in zaviralcev poti mTOR, potem ko je po enem predhodnem zdravljenju napredujočega RCC s citokini bolezen napredovala.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Fotivda mora nadzorovati zdravnik, ki ima zadostne izkušnje z zdravlili proti raku.

#### Odmerjanje

Priporočen odmerek tivozaniba je 1340 mikrogramov enkrat na dan 21 dni, sledi 7-dnevni premor; to sestavlja 4-tedenski cikel zdravljenja.

Ta razpored zdravljenja je treba nadaljevati, dokler bolezen ne napreduje ali do nesprejemljive toksičnosti.

Na dan se sme vzeti samo en odmerek zdravila Fotivda.

#### *Prilagajanje odmerka*

Zaradi pojava neželenih učinkov bo morda treba začasno prekiniti zdravljenje s tivozanibom ali zmanjšati odmerek tega zdravila (glejte poglavje 4.4). V ključni študiji so odmerek zmanjšali pri dogodkih 3. stopnje, pri dogodkih 4. stopnje pa so odmerjanje prekinili.

Če je potrebno zmanjšanje, lahko odmerek tivozaniba zmanjšate na 890 mikrogramov enkrat na dan, ob normalnem razporedu zdravljenja 21 dni odmerjanja, ki jim sledi 7-dnevni premor.

#### *Izpuščen odmerek*

V primeru izpuščenega odmerka bolnik ne sme vzeti nadomestnega odmerka, da bi nadoknadil pozabljeni odmerek. Naslednji odmerek mora vzeti v naslednjem predvidenem času po razporedu.

Po morebitnem bruhanju naj ne vzame nadomestnega odmerka; naslednji odmerek mora vzeti v naslednjem predvidenem času po razporedu.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tivozaniba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo. Tivozanib ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo napredovalega raka ledvičnih celic.

##### *Starejši bolniki*

Za bolnike, stare 65 let in več, ni treba prilagoditi odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni treba prilagoditi odmerka (glejte poglavje 5.2). Svetuje se previdnost pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ker je izkušenj malo, in pri bolnikih, ki so na dializi, ker ni izkušenj s tivozanibom pri teh bolnikih.

##### *Bolniki z jetrno okvaro*

Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom in med zdravljenjem s tivozanibom opraviti test jetrne funkcije, vključno z alanin aminotransferazo (ALT), aspartat aminotransferazo (AST), bilirubinom in alkalno fosfatazo (AP), da se preveri delovanje jeter.

Tivozanib se ne priporoča za bolnike s hudo okvaro jeter. Bolniki z zmerno jetrno okvaro smejo jemati le po eno kapsulo tivozaniba 1340 mikrogramov vsak drugi dan, saj pri teh bolnikih obstaja tveganje za neželene učinke zaradi povečane izpostavljenosti pri odmerku 1340 miligramov vsak dan (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Odmerka ni treba prilagoditi za bolnike z blago jetrno okvaro. Tivozanib je treba pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro uporabljati previdno in skrbno spremljati prenašanje.

#### Način uporabe

Zdravilo Fotivda je za peroralno uporabo.

Zdravilo Fotivda se lahko vzame z ali brez hrane (glejte poglavje 5.2). Kapsule je treba pogoltniti z vodo in se jih ne sme odpirati.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z zdravili rastlinskega izvora, v katerih je šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Hipertenzija

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o hipertenziji (vključno z vztrajno hudo hipertenzijo) (glejte poglavje 4.8). Pri približno tretjini bolnikov je hipertenzija nastopila v prvih 2 mesecih zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja s tivozanibom je treba skrbno meriti krvni tlak. Med zdravljenjem je treba spremljati morebiten pojav hipertenzije ter bolnike po potrebi zdraviti z antihipertenzivi v skladu s standardno medicinsko prakso. Če hipertenzija ne popusti tudi po zdravljenju z antihipertenzivi, je treba zmanjšati odmerek tivozaniba ali začasno prekiniti zdravljenje in ga znova začeti z manjšim odmerkom, potem ko obvladate krvni tlak in po klinični presoji (glejte poglavje 4.2). O ukinitvi zdravljenja razmislite v primerih vztrajne hude hipertenzije, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (glejte spodaj) ali drugih zapletov, povezanih s hipertenzijo. Bolnike, ki prejemajo antihipertenzivno zdravlilo, je po začasni prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja s tivozanibom treba spremljati glede možnega pojava hipertenzije.

##### Arterijski trombembolični dogodki

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o pojavu arterijskih trombemboličnih dogodkov (ATE) (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za ATE vključujejo maligno obolenje, starost > 65 let, hipertenzijo, sladkorno bolezen, kajenje, hiperholesterolemijo in predhodno trombembolijsko bolezen. Tivozaniba niso preskusili pri bolnikih, ki so imeli ATE v 6 mesecih pred začetkom kliničnega preskušanja zdravila. Tivozanib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za nastanek teh dogodkov (kot sta srčni infarkt, možganska kap) ali tistih, ki imajo te dogodke v anamnezi.

##### Venski trombembolični dogodki

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o venskih trombemboličnih dogodkih (VTE), vključno s pljučno embolijo in globoko vensko trombozo (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za VTE vključujejo večjo operacijo, predhodne VTE, starost, debelost, srčno ali dihalno popuščanje in dolgotrajna nepremičnost. Tivozaniba niso preskusili pri bolnikih, ki so imeli VTE v 6 mesecih pred začetkom kliničnega preskušanja. Odločitev o zdravljenju, predvsem pri bolnikih s tveganjem za VTE, mora temeljiti na oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

##### Srčno popuščanje

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba kot monoterapije za zdravljenje bolnikov z RCC so poročali o srčnem popuščanju (glejte poglavje 4.8). Ves čas zdravljenja s tivozanibom je treba redno spremljati znake in simptome srčnega popuščanja. Za obvladovanje dogodkov srčnega popuščanja bo morda treba začasno prekiniti ali trajno ukiniti zdravljenje in/ali zmanjšati odmerek tivozaniba ter zdraviti morebitne druge obstoječe vzroke srčnega popuščanja, npr. hipertenzijo.

##### Krvavitev

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Tivozanib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za krvavitve ali ki imajo anamnezo krvavitev. Če je treba krvavitev zaustaviti z zdravniškim posegom, je treba začasno prekiniti zdravljenje s tivozanibom.

##### Proteinurija

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o proteinuriji (glejte poglavje 4.8). Priporočamo, da preverjate morebiten pojav proteinurije pred zdravljenjem in redno ves čas zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se razvije proteinurija 2. stopnje (>1,0–3,4 g/24 ur) ali 3. stopnje ( $\geq$ 3,5 g/24 ur) (enotna terminološka merila za poimenovanje neželenih dogodkov nacionalnega inštituta za rakava obolenja [NCI CTCAE]), je treba zmanjšati odmerek tivozaniba ali začasno prekiniti zdravljenje s tem zdravilom. Če se pri bolniku pojavi proteinurijo 4. stopnje (nefrotski sindrom), je treba ukiniti zdravljenje s tivozanibom. Dejavniki tveganja za proteinurijo vključujejo visok krvni tlak.

##### Hepatotoksičnost

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o povišanjih ALT, AST in bilirubina (glejte poglavje 4.8). Večino povišanj AST in ALT ni spremljalo hkratno povišanje bilirubina. Vrednosti AST, ALT,

bilirubina in AP je treba spremljati pred začetkom zdravljenja in nato redno ves čas zdravljenja s tivozanibom, ker obstaja nevarnost hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.2).

Tivozanib se ne priporoča za bolnike s hudo okvaro jeter.

#### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES)

V kliničnih študijah so potrdili en primer PRES po zdravljenju s tivozanibom (glejte poglavje 4.8). PRES je nevrolška bolezen z znaki, kot so glavobol, epileptični napad, letargija, zmedenost, slepota in druge motnje vida in nevrolške motnje. Prisotna je lahko blaga ali huda hipertenzija. Diagnozo PRES potrdite s slikanjem z magnetno resonanco. Pri bolnikih, ki razvijejo znake ali simptome PRES je treba zdravljenje s tivozanibom prekiniti. Varnost ponovnega začetka jemanja tivozaniba pri bolnikih, ki so predhodno prestali PRES, ni znana, zato je treba tivozanib pri teh bolnikih uporabljati previdno.

#### Kožna reakcija roka-noga (hand foot skin reaction – HFSR)

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o kožni reakciji roka-noga (palmoplantarna eritrodisestezija). Večina dogodkov v petih študijah monoterapije pri raku ledvičnih celic je bila 1. ali 2. stopnje po skupnih kriterijih toksičnosti ( $\geq 3$ . stopnjo po CTC so opazili pri  $< 2$  % bolnikih, zdravljenih s tivozanibom) in ni bilo resnih dogodkov (glejte poglavje 4.8). Ukrepanje pri bolnikih s HFSR lahko vključuje lokalno zdravljenje za lajšanje simptomov, in razmislek o začasni prekinitvi zdravljenja in/ali zmanjšanju odmerka, pri hudih in vztrajnih primerih pa tudi o trajni ukinitvi zdravljenja s tivozanibom.

#### Podaljšanje intervala QT

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o podaljšanju intervala QT/QTc (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podaljšanje intervala QT/QTc lahko vodi do povečanega tveganja za prekatno aritmijo. Svetujemo, da tivozanib uporabljate previdno pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali drugih pomembnih obstoječih boleznih srca, in pri bolnikih, ki prejemajo druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT. Priporočamo, da na začetku zdravljenja in redno naprej nadzorujete elektrokardiogram in ohranjate elektrolite (npr. kalcij, magnezij, kalij) v normalnem območju.

#### Gastrointestinalna (GI) perforacija/fistula

Priporočamo, da redno spremljate simptome GI perforacije ali fistule ves čas zdravljenja s tivozanibom in da pri bolnikih s tveganjem za gastrointestinalno perforacijo ali fistulo tivozanib uporabljate previdno.

#### Komplikacije pri celjenju ran

Zaradi previdnostnih razlogov priporočamo začasno prekinitve zdravljenja z zdravilom tivozanib pri bolnikih, ki jih čaka večji kirurški poseg. Odločitev, kdaj znova začeti z zdravljenjem s tivozanibom po operaciji, mora temeljiti na klinični presoji o ustrezni zaceljenosti ran.

#### Hipotiroidizem

Pri kliničnem preskušanju tivozaniba so poročali o hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.8). Opazili so, da se hipotiroidizem pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom tivozanib, razvije se lahko že v dveh mesecih od začetka zdravljenja. Dejavniki tveganja za hipotiroidizem vključujejo anamnezo hipotiroidizma in uporabo antitiroidnih zdravil. Delovanje ščitnice je treba nadzorovati pred začetkom zdravljenja in redno ves čas zdravljenja s tivozanibom. Hipotiroidizem je treba zdraviti po standardni medicinski praksi.

#### Starejši bolniki

Disfonija, diareja, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit in hipotiroidizem so se pojavili pogostejše pri bolnikih, starih  $\geq 65$  let. Zdravstveni delavci morajo vedeti, da pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za neželene učinke.

#### Tartrazin

Zdravilo Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule vsebuje tartrazin (E102), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Fotivda je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Kontraindikacija za sočasno uporabo

Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so kontraindicirana. Če bolnik že jemlje šentjanževko, mora z jemanjem prenehati, preden začne jemati tivozanib. Indukcijski učinek šentjanževke lahko vztraja še najmanj 2 tedna po prekinitvi zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3).

#### Močni induktorji CYP3A4

Pri kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba enkratnega odmerka 1340 mikrogramov tivozaniba z močnim induktorjem CYP3A4 v stanju dinamičnega ravnovesja (rifampin 600 mg enkrat na dan) skrajšala povprečni razpolovni čas iz 121 na 54 ur, hkrati se je zmanjšala  $AUC_{0-\infty}$  enkratnega odmerka za 48 % v primerjavi z  $AUC_{0-\infty}$  v odsotnosti rifampina. Na povprečno  $C_{max}$  in  $AUC_{0-24hr}$  ni bilo pomembnega vpliva (8 % povečanje oziroma 6 % zmanjšanje). Klinični učinki močnih induktorjev CYP3A4 pri ponavljajočem dnevnem odmerjanju tivozaniba niso bili preskušani, vendar pa se lahko povprečen čas za doseganje stanja dinamičnega ravnovesja in povprečna serumska koncentracija tivozaniba v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšata zaradi skrajšanja razpolovnega časa. Priporočamo, da tivozanib sočasno z močnimi induktorji CYP3A4 uporabljate previdno.

Zmerni induktorji CYP3A4 pričakovano nimajo klinično pomembnega učinka na izpostavljenost tivozanibu.

#### Zaviralci CYP3A4

Pri kliničnem preskušanju zdravila pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba zaviralca CYP3A4, ketokonazola (400 mg enkrat na dan) ni imela vpliva na serumske koncentracije tivozaniba ( $C_{max}$  ali AUC); zato izpostavljenosti tivozanibu zaviralci CYP3A4 verjetno ne spremenijo.

#### Zdravila, pri katerih absorpcijo v črevesju preprečuje BCRP

Tivozanib zavira prenašalno beljakovino BCRP *in vitro*, vendar klinična pomembnost te ugotovitve ni znana (glejte poglavje 5.2). Previdno uporabljajte tivozanib sočasno z rosuvastatinom. Razmislite o uporabi drugega statina, katerega absorpcije v črevesju ne zavira BCRP. Bolniki, ki peroralno jemljejo substrat BCRP s klinično pomembnim medsebojnim delovanjem na efluks v črevesju, morajo zagotoviti ustrezen časovni interval (npr. 2 uri) med jemanjem tivozaniba in substrata BCRP.

#### Kontracepcija

Trenutno ni znano, ali tivozanib zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, uporabiti dodatno pregradno metodo (glejte poglavje 4.6).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/Kontracepcija za moške in ženske

Ženske v rodni dobi morajo paziti, da ne zanosijo, medtem ko se zdravijo z zdravilom tivozanib. Tudi partnerke bolnikov, ki jemljejo tivozanib, morajo paziti, da ne zanosijo. Tako bolnice kot bolniki in njihovi partnerji morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj en mesec po zaključku terapije. Trenutno ni znano, ali tivozanib zmanjša učinkovitost hormonske kontracepcije, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, uporabiti dodatno pregradno metodo.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi tivozaniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila tivozanib ne uporabljajte pri nosečnicah. Če tivozanib uporabite med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem s tivozanibom, je treba bolnici pojasniti morebitno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, ali se tivozanib izloča v materino mleko, vendar obstaja verjetnost. Ker obstaja verjetnost neželenih učinkov zaradi tivozaniba pri dojenčkih, ženske, ki jemljejo tivozanib, ne smejo dojiti.

### Plodnost

Rezultati kliničnega preskušanja zdravila na živalih so pokazali, da lahko zdravljenje s tivozanibom vpliva na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev**

Tivozanib ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju strojev, če občutijo astenijo, utrujenost in/ali omotico med zdravljenjem z zdravilom tivozanib (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila zdravila

Zbrane podatke o 674 bolnikih z napredujočim RCC, ki so nadaljevali s prejetjem tivozaniba kot začetnega zdravila v petih osrednjih preskušanjih zdravila v monoterapiji RCC, so ocenili v skupni oceni varnosti in prenašanja tivozaniba.

Najpomembnejši resen neželeni učinek je hipertenzija.

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje vključujejo hipertenzijo (47,6 %), disfonijo (26,9 %), utrujenost (25,8 %) in diarejo (25,5 %).

V petih osrednjih preskušanjih zdravila v monoterapiji RCC so zaradi neželenih učinkov ukinali jemanje zdravila tivozanib pri skupaj 20 bolnikih (3 %), najpogosteje zaradi hipertenzije (0,4 %), vztrajne hude hipertenzije (0,3 %) ali akutnega srčnega infarkta (0,3 %). Najpogostejši neželeni učinki, ki so vodili do zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja s tivozanibom, so bili hipertenzija (4,7 %), diareja (3,1 %), utrujenost (1,8 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli tivozanib kot začetno zdravljenje, so trije bolniki doživeli neželene učinke s smrtnim izidom; en primer je bil neobvladljiva hipertenzija zaradi domnevnega prevelikega odmerka (glejte poglavje 4.9), pri drugih dveh pa so poročali samo o smrti.

### Povzetek neželenih učinkov, prikazan v obliki preglednice

Neželeni učinki pri bolnikih, ki so nadaljevali s prejetjem tivozaniba kot začetnega zdravila v petih preskušanjih zdravila v monoterapiji RCC, so zbrani in navedeni v seznamu spodaj po organskih sistemih po MedDRA in pogostosti. Pogostost je določena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) in neznana pogostnost (ni možno oceniti glede na razpoložljive podatke). V vsaki skupini organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice (z informacijo o pogostosti neželenih učinkov ne glede na vzročnost)**

| Organski sistem                                         | Zelo pogosti                                  | Pogosti                                                                                                                                                                          | Občasni                                                                               | Redki                                                                | Neznana pogostnost             |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                       |                                               |                                                                                                                                                                                  | Glivična okužba<br>Pustularni izpuščaj                                                |                                                                      |                                |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    |                                               | Anemija                                                                                                                                                                          | Trombocitopenija<br>Povišan hemoglobin                                                |                                                                      |                                |
| Bolezni endokrinega sistema                             |                                               | Hipotiroidizem                                                                                                                                                                   | Hipertiroidizem<br>Golšavost <sup>1</sup>                                             |                                                                      |                                |
| Presnovne in prehranske motnje                          | Zmanjšan apetit                               | Anoreksija                                                                                                                                                                       |                                                                                       |                                                                      |                                |
| Psihiatrične motnje                                     |                                               | Nespečnost                                                                                                                                                                       |                                                                                       |                                                                      |                                |
| Bolezni živčevja                                        | Glavobol                                      | Periferna nevropatija <sup>2</sup><br>Omotica<br>Disgevzija <sup>3</sup>                                                                                                         | Prehodni ishemični napad<br>Motnje spomina <sup>4</sup>                               | Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES) <sup>5</sup> |                                |
| Očesne bolezni                                          |                                               | Motnje vida <sup>6</sup>                                                                                                                                                         | Povečano solzenje                                                                     |                                                                      |                                |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           |                                               | Vrtoglavica<br>Tinitus                                                                                                                                                           | Kongestija ušesa                                                                      |                                                                      |                                |
| Srčne bolezni                                           |                                               | Miokardni infarkt (akutni)/ishemija <sup>7</sup><br>Angina pectoris<br>Tahikardija <sup>8</sup>                                                                                  | Pljučni edem<br>Koronarna insuficienca<br>Podaljšan interval QT na elektrokardiogramu |                                                                      |                                |
| Žilne bolezni                                           | Hipertenzija                                  | Krvavitev <sup>9</sup><br>Arterijska tromboembolija <sup>10</sup><br>Venska tromboembolija <sup>11</sup><br>Vztrajna huda hipertenzija <sup>12</sup><br>Pordevanje <sup>13</sup> |                                                                                       |                                                                      | Anevrizme in disekcije arterij |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Dispneja <sup>14</sup><br>Disfonija<br>Kašelj | Epistaksa<br>Rinoreja<br>Kongestija nosu                                                                                                                                         |                                                                                       |                                                                      |                                |



| <b>Organski sistem</b>                               | <b>Zelo pogosti</b>                                                                 | <b>Pogosti</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>Občasni</b>                                                         | <b>Redki</b> | <b>Neznana pogostnost</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|
| Bolezni prebavil                                     | Abdominalna bolečina <sup>15</sup><br>Navzea<br>Diareja<br>Stomatitis <sup>16</sup> | Pankreatitis <sup>17</sup><br>Disfagija <sup>18</sup><br>Bruhanje<br>Gastroezofagealna refluksna bolezen<br>Distenzija trebuha<br>Glositis <sup>19</sup><br>Gingivitis <sup>20</sup><br>Dispepsija<br>Zaprto<br>Suha usta<br>Flatulenca | Razjeda na dvanajstniku                                                |              |                           |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                |                                                                                     | Povišana ALT/povišana AST <sup>21</sup><br>Povišana gama-glutamil-transferaza<br>Povišana alkalna fosfataza v krvi                                                                                                                      |                                                                        |              |                           |
| Bolezni kože in podkožja                             | Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije/sindrom roka-noga                      | Luščenje kože<br>Eritem <sup>22</sup><br>Pruritus <sup>23</sup><br>Alopecija<br>Izpuščaj <sup>24</sup><br>Akne <sup>25</sup><br>Suha koža                                                                                               | Urtikarija<br>Dermatitis <sup>26</sup><br>Hiperhidroza<br>Kserodermija |              |                           |
| Motnje mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | Bolečina v hrbtu                                                                    | Artralgija<br>Mialgija<br>Mišično-skeletna bolečina v prsnem košu                                                                                                                                                                       | Mišična šibkost                                                        |              |                           |
| Bolezni sečil                                        |                                                                                     | Proteinurija<br>Povišan kreatinin v krvi                                                                                                                                                                                                |                                                                        |              |                           |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije      | Bolečina <sup>27</sup><br>Astenija<br>Utrujenost                                    | Bolečina v prsnem košu <sup>28</sup><br>Mrazenje <sup>29</sup><br>Pireksija<br>Periferni edem                                                                                                                                           | Vnetje sluznice                                                        |              |                           |
| Preiskave                                            | Zmanjšana telesna masa                                                              | Povišana amilaza<br>Povišana lipaza<br>Povišana koncentracija tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi                                                                                                                                   |                                                                        |              |                           |

Neželeni učinki iz kliničnih študij so navedeni s pogostnostmi ne glede na vzročnost.

Naslednji izrazi so bili združeni v skupine:

- 1 Golšavost vključuje golšo in toksično nodozno golšo
- 2 Periferna nevropatija vključuje hiperestezijo, hipoestezijo, mononevropatijo, periferno nevropatijo, periferno senzorno nevropatijo in parestezijo
- 3 Disgevizija vključuje agevzijo, disgevzijo in hipogevzijo
- 4 Motnje spomina vključujejo amnezijo in motnje spomina
- 5 PRES niso opazili pri bolnikih, zdravljenih s tivozanibom v petih študijah monoterapije RCC. En bolnik je doživel PRES 4. stopnje in hipertenzijo v študiji AV-951-09-901.
- 6 Motnje vida vključujejo zmanjšano ostrino vida, zamegljenim vidom in motnjo vida
- 7 Miokardni infarkt (akutni) / Ishemija vključuje akutni miokardni infarkt, ishemijo in miokardni infarkt
- 8 Tahikardija vključuje sinusno tahikardijo, supraventrikularno tahikardijo, tahikardijo in paroksizmalno tahikardijo
- 9 Krvavitve vključujejo krvavitev v nadledvični žlezi, krvavitev iz anusa, krvavitev iz materničnega vratu, krvavitev iz razjede dvanajstnika, krvavitve dlesni, s hematemezo, hemoptizo, hemoragično anemijo, hemoragični erozijski gastritis, hemoragično možgansko kap, pljučno krvavitev in krvavitev iz dihalnih poti
- 10 Arterijska tromboembolija vključuje akutni miokardni infarkt, arterijsko trombozo, trombozo iliačne arterije, ishemično možgansko kap, miokardni infarkt in prehodni ishemični napad
- 11 Venska tromboembolija vključuje globoko vensko trombozo, vensko embolijo in pljučno embolijo
- 12 Vztrajna huda hipertenzija vključuje hiperenzivno krizo
- 13 Pordevanje vključuje pordevanje in vročinske oblike
- 14 Dispneja, vključuje dispnejo in dispnejo pri naporu
- 15 Abdominalna bolečina vključuje neprijetni občutek v trebuhu, abdominalno bolečino, abdominalno bolečino zgoraj in abdominalno bolečino spodaj in otrdelost trebuha
- 16 Stomatitis vključuje neprijeten občutek v ustih, boleznimi ust in stomatitis
- 17 Pankreatitis vključuje pankreatitis in akutni pankreatitis
- 18 Disfagija vključuje disfagijo, odinofagijo in orofaringealno bolečino
- 19 Glositis vključuje glositis in glosodiniijo
- 20 Gingivitis vključuje krvavitve iz dlesni, boleznimi dlesni, bolečino v dlesnih in gingivitis
- 21 Povišana raven alanin aminotransferaze (ALT) / Povišana raven aspartat aminotransferaze (AST) vključuje povišano raven ALT in povišano raven AST
- 22 Eritem vključuje eritem, generalizirani eritem in palmarni eritem
- 23 Pruritus vključuje generalizirani pruritus in pruritus
- 24 Izpuščaj vključuje izpuščaje, eritematozni izpuščaj, generalizirani izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papularni izpuščaj in pruritični izpuščaj
- 25 Akne vključujejo akne in akneiformni dermatitis
- 26 Dermatitis vključuje dermatitis in bulozni dermatitis
- 27 Bolečina vključuje bolečino v kosteh, bolečino zaradi raka, bolečino v ledvenem predelu, bolečino v dimljah, bolečino v ustih, bolečino, bolečino v udu in bolečino zaradi tumorja
- 28 Bolečina v prsnem košu vključuje bolečino v prsnem košu in nekardiogeno bolečino v prsnem košu
- 29 Mrazenje vključuje mrazenje in hipotermijo

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Hipertenzija*

O hipertenziji so poročali kot o neželenem učinku pri 47,6 % bolnikov, ki so prejeli tivozanib kot začetno zdravljenje; pri 23,0 % je bila hipertenzija  $\geq 3$ . stopnje po skupnih kriterijih toksičnosti (CTC). Vztrajna huda hipertenzija („hipertenzivna kriza“) je bila neželen učinek pri 1,0 %, 3. stopnje ali več po CTC pri 0,9 %. En bolnik je umrl zaradi neobvladljive hipertenzije v okoliščinah domnevnega prevelikega odmerka.

### *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*

PRES (tudi t. i. sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)) so potrdili pri bolniku, ki ni imel RCC, po približno 8 tednih zdravljenja s tivozanibom. PRES je nevrološka bolezen z znaki, kot so glavobol, epileptični napad, letargija, zmedenost, slepota in druge motnje vida ter nevrološke motnje. Prisotna je lahko blaga ali huda hipertenzija (glejte poglavje 4.4).

### *Venski tromboembolizem*

O pljučnem embolizmu so poročali pri bolnikih (0,7 %), ki so prejeli tivozanib kot začetno zdravljenje, v petih osrednjih raziskavah monoterapije RCC, pri večini  $\geq 3$ . stopnje po CTC (glejte poglavje 4.4). Poročali so o globoki venski trombozi pri dveh bolnikih (0,3 %), pri enem bolniku (0,1 %), ki je prejel tivozanib kot začetno zdravljenje, je bila  $\geq 3$ . stopnje po CTC.

#### *Arterijski trombembolični dogodki*

Arterijski trombembolični neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli tivozanib kot začetno zdravljenje, so bili ishemična možganska kap (1,0 %), miokardni infarkt (0,7 %), prehodni ishemični napad (0,7 %) in akutni miokardni infarkt (0,4 %), večina je bila vsaj 3. stopnje po CTC, ter tromboza iliakalne arterije (0,1 %). Pri bolnikih, ki so prejeli tivozanib kot začetno zdravljenje, ni bilo smrtnih primerov zaradi arterijskih trombemboličnih neželenih učinkov, miokardni infarkt bolnika, ki je prejel tivozanib kot zdravljenje drugega reda, pa je imel smrtni izid.

#### *Srčno popuščanje*

O pljučnem edemu so poročali pri dveh bolnikih (0,3 %), ki sta prejela tivozanib kot začetno zdravljenje, v petih osrednjih raziskavah RCC v monoterapiji. Oba dogodka sta bila 3. stopnje po CTC (glejte poglavje 4.4).

#### *Podaljšanje QT/QTc*

O podaljšanju QT so poročali pri dveh bolnikih (2. stopnje in 3. stopnje po CTC) v študiji varnosti tivozaniba za srce, nobena reakcija ni štela za resno (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Hipotiroidizem*

O hipotiroidizmu so poročali kot o neželenem učinku pri 5,6 % bolnikov med začetnim zdravljenjem in je bila v vseh primerih 2. stopnje ali manj po CTC. Poročali so o resnem primeru pri enem bolniku.

#### *Krvavitve*

O neželenih reakcijah v obliki krvavitve so poročali med začetnim zdravljenjem v osrednjih študijah monoterapije (glejte poglavje 4.4).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Dva bolnika sta prejela prevelike odmerke tivozaniba med kliničnim preskušanjem zdravila v monoterapiji. Bolnik z anamnezo hipertenzije je doživel poslabšano neobvladljivo hipertenzijo, ki je bila zanj usodna po 3 odmerkih tivozaniba po 1340 mikrogramov v enem dnevu (skupaj 4020 mikrogramov). Drugi bolnik, ki je vzel 2 odmerka tivozaniba po 1340 miligramov v enem dnevu (skupaj 2680 mikrogramov), ni doživel neželenih učinkov.

Krvni tlak bolnikov mora biti pred začetkom zdravljenja s tivozanibom pod nadzorom, med zdravljenjem pa je treba bolnike spremljati glede pojava hipertenzije (glejte poglavje 4.4).

Če sumite na prevelik odmerek, je treba prekiniti uporabo tivozaniba in bolnika opazovati, če pri njem nastopi hipertenzija, ter ga po potrebi zdraviti s standardno antihipertenzivno terapijo. Za prevelik odmerek tivozaniba ni posebnega zdravljenja ali protistrupa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EK03

#### Mehanizem delovanja

Tivozanib potencialno in selektivno blokira vse 3 receptorje za vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGFR) in dokazano je, da *in vitro* blokira različne biokemične odzive in biološke odzive, ki jih

inducira VEGF, vključno s fosforilacijo, ki jo inducira ligand VEGF, vseh treh VEGFR 1, 2 in 3, ter proliferacijo endotelijskih celic pri človeku. Naslednja najbolj učinkovito zavirna kinaza je gen c-kit, ki je 8-krat manj občutljiva na tivozanib in zaviranje v primerjavi z VEGFR 1, 2 in 3. VEGF je učinkovit mitogen faktor, ki ima pomembno vlogo pri angiogenezi in vaskularni permeabilnosti tumorskih tkiv. Z zaviranjem aktivacije VEGFR, ki jo inducira VEGF, tivozanib zavira angiogenezo in vaskularno permeabilnost tumorskih tkiv, kar vodi do zaviranja rasti tumorja *in vivo*.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tivozaniba pri zdravljenju napredovalega RCC so proučevali v naslednji randomizirani klinični študiji.

#### *Študija AV-951-09-301*

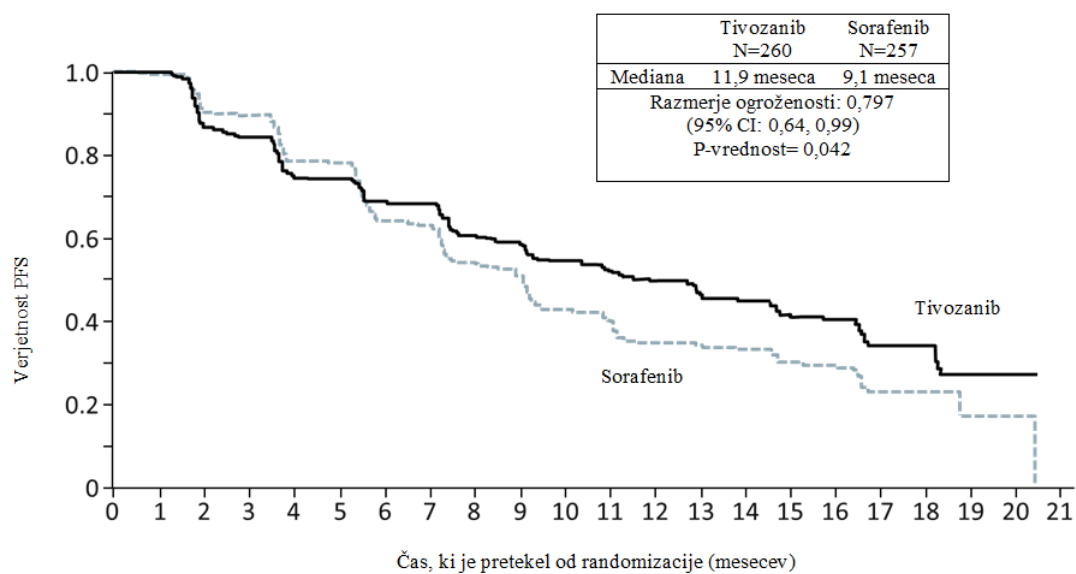
Ta kontrolirana klinična študija je bila multicentrična, odprta, mednarodna, randomizirana študija faze 3, v kateri so primerjali tivozanib s sorafenibom pri bolnikih z napredovalim RCC. Petsto sedemnajst (517) bolnikov s ponavljajočim ali metastatskim RCC s svetlocelično komponento je bilo randomiziranih (1:1) na prejemanje tivozaniba po 1340 mikrogramov enkrat na dan po razporedu 3 tednov zdravljenja in 1 teden premora (razpored 3/1) ali na prejemanje sorafeniba po 400 mg dvakrat na dan. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so opravili nefrektomijo in predhodno niso prejeli zdravljenja ali so prejeli samo eno sistemsko zdravljenje metastatskega raka (imunoterapija ali kemoterapija); predhodno zdravljenje z VEGF ali zdravljenje z delovanjem na signalne poti tarče rapamicina (mTOR) ni bilo dovoljeno. Prehod na krak s tivozanibom je bil dovoljen po napredovanju bolezni pri zdravljenju s sorafenibom, po kriterijih za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); prehod je bil določen v protokolu ločene nadaljše študije.

Primarni cilj preskušanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *progression-free survival*) v slepem neodvisnem radiološkem pregledu; ključni sekundarni cilji preskušanja so vključevali celokupno preživetje (OS - *overall survival*) in delež objektivnega odziva (ORR - *objective response rate*) v neodvisnem radiološkem pregledu.

Populacija z namenom zdravljenja (ITT - *intent to treat*) je vključevala 517 bolnikov, 260 randomiziranih na tivozanib in 257 naključno randomiziranih na sorafenib. Izhodiščne demografske in bolezenske lastnosti so bile praviloma dobro uravnotežene med krakoma s tivozanibom in sorafenibom glede na starost (povprečna starost 58,2 proti 58,4 let), spol (71,2 % proti 73,5 % moških), raso (95,8 % proti 96,9 % belcev), geografsko regijo (88,1 % proti 88,7 % iz centralne/vzhodne Evrope) in predhodno zdravljenje metastatskega RCC (69,6 % proti 70,8 % še ne zdravljenih). Za več kot 30 % bolnikov, ki so prejeli predhodno zdravljenje, je bilo prevladujoče zdravljenje z interferonom alfa kot monoterapijo, ki ga je prejelo 75 bolnikov v kraku s tivozanibom in 62 bolnikov v kraku s sorafenibom.

Tivozanib je pokazal statistično značilno večje izboljšanje v PFS in ORR kot sorafenib, ocenjeno z neodvisnim radiološkim pregledom (preglednica 2 in slika 1).

**Slika 1: Kaplan-Meierjev postopek za preživetje brez napredovanja bolezni, neodvisni radiološki pregled (populacija ITT)**



**Preglednica 2: Analiza učinkovitosti z neodvisnim radiološkim pregledom (populacija ITT)**

|                                                                                                                        | Tivozanib |                        | Sorafenib |                       | Razmerje<br>ogroženosti<br>(95 % CI) | P-vrednost<br>(Log rank<br>test) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|-----------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| Preživetje brez napredovanja bolezni [mediana, mesecev (95 % CI)], populacija ITT                                      | N=260     | 11,9<br>(9,3; 14,7)    | N=257     | 9,1<br>(7,3; 9,5)     | 0,797<br>(0,639; 0,993) <sup>a</sup> | 0,042 <sup>b</sup>               |
| Objektivni odziv (95 % CI), populacija ITT                                                                             | N=260     | 33,1 %<br>(27,4; 39,2) | N=257     | 23,3%<br>(18,3; 29,0) |                                      | 0,014 <sup>c</sup>               |
| Preživetje brez napredovanja, brez predhodnega zdravljenja za podskupino metastatskega RCC [mediana, meseci (95 % CI)] | N=181     | 12,7<br>(9,1; 15,0)    | N=181     | 9,1<br>(7,3; 10,8)    | 0,756<br>(0,580; 0,985) <sup>d</sup> | 0,037 <sup>e</sup>               |
| Preživetje brez napredovanja, eno predhodno zdravljenje za podskupino metastatske bolezni [mediana, meseci (95 % CI)]  | N=78      | 11,9<br>(8,0; 16,6)    | N=76      | 9,1<br>(7,2; 11,1)    | 0,877<br>(0,587; 1,309) <sup>d</sup> | 0,520 <sup>e</sup>               |

<sup>a</sup> Razmerje ogroženosti za krak s tivozanibom proti kraku s sorafenibom, ki temelji na stratificiranem modelu sorazmernih tveganj Cox. Dejavniki stratifikacije so število prejšnjih zdravljenj (0 ali 1) in število vključenih metastatskih mest ali organov (1 ali  $\geq 2$ ). Če predpostavljamo proporcionalna tveganja, razmerje tveganja manj kot 1 označuje zmanjšanje razmerja tveganja v korist tivozanibu;

<sup>b</sup> p-vrednost, ki temelji na stratificiranem „logrank testu“. Dejavniki stratifikacije so številke prejšnjih zdravljenj (0 ali 1) in število vključenih mest ali organov z metastazami (1 ali  $\geq 2$ );

<sup>c</sup> p-vrednost, ki temelji na stratificiranem Cochran-Mantel-Haenszelovem statističnem postopku (CMH). Dejavniki stratifikacije so število prejšnjih zdravljenj (0 ali 1) in število vključenih mest ali organov z metastazami (1 ali  $\geq 2$ );

<sup>d</sup> Razmerje tveganj analize podskupin kraka s tivozanibom proti kraku s sorafenibom, ki temelji na nestratificiranem modelu sorazmernih tveganj Cox. Če predpostavljamo proporcionalna tveganja, razmerje tveganja manj kot 1 označuje zmanjšanje razmerja tveganja v korist tivozanibu;

<sup>e</sup> p-vrednost za analizo podskupine, ki temelji na nestratificiranem „log rank testu“.

OS je bil sekundarni cilj preskušanja v ključni študiji in analiza je vključevala podatke o vseh randomiziranih bolnikih, tudi o bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala pri zdravljenju s sorafenibom in so začeli jemati tivozanib kot del razširjene študije. V populaciji ITT je bila manjša razlika v številkah med dvema krakoma z vidika celokupnega preživetja. Povprečni OS je bil 28,2 meseca (95 % CI 22,5; 33,0) v kraku s tivozanibom v primerjavi s 30,8 meseca (95 % CI 28,4; 33,3) v kraku s sorafenibom (HR=1,147 p=0,276).

#### *Starejši bolniki*

V kontrolirani klinični študiji (AV-951-09-301), v kateri je bilo 25 % bolnikov, ki so prejeli tivozanib, starih  $\geq 65$  let, niso zabeležili razlik v učinkovitosti med starejšimi in mlajšimi bolniki (glejte poglavje 4.2).

V osrednjih študijah RCC so bili nekateri neželeni učinki pogostejši pri starejših (glejte poglavje 4.4).

#### Farmakodinamični učinki

V študiji varnosti za srce na 50 bolnikih z napredovalimi čvrstimi tumorji, ki so se zdravili s tivozanibom po 1340 mikrogramov na dan 21 dni, je bila povprečna sprememba QTcF od začetka zdravljenja 6,8 ms na 21. dan odmerjanja. Največja sprememba QTcF od začetka zdravljenja je bila 9,3 ms (90 % CI: 5 13,6), ki je nastala 2,5 ure po odmerjanju 21. dan. Centralna tendenca spremembe za vse merjene dni in prek vseh časovnih točk je bila 2,2 ms. Noben testiranec ni imel nove spremembe QTcF na  $> 500$  ms; 2 bolnika (4 %) sta imela vrednosti QTcF  $> 480$  ms. En testiranec (2 %) je imel spremembo QTcF za  $> 60$  ms od začetka zdravljenja in 6 testirancev (12 %) je imelo spremembo od začetka zdravljenja za 30 ms do 60 ms (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tivozanibom za vse podskupine pediatrične populacije z napredovalim rakom ledvičnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi tivozaniba se vzpostavijo najvišje ravni v serumu po približno 2 do 24 urah. V preskušanjih pri zdravih prostovoljcih in pri bolnikih je bila povprečna  $C_{max}$  po enkratnem odmerku 1340 mikrogramov 10,2 do 25,2 ng/ml.  $AUC_{0-inf}$  po enkratnem odmerku pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli odmerek 1340 mikrogramov tivozaniba, je bila 1.950 do 2.491 ng.hr/ml. Po enkratnem dnevnem odmerku 1340 mikrogramov tivozaniba 21 ali 28 dni pri bolnikih z RCC je bila  $C_{max}$  67,5 do 94,3 ng/ml in  $AUC_{0-24}$  1.180 do 1.641 ng.hr/ml. Izpostavljenost je sorazmerna z odmerkom v območju med 890 in 1340 mikrogramov, in odvisna od odmerka znotraj širšega območja med 450 mg in 1790 mikrogramov. Kopičenje v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 6- do 7-kratnik izpostavljenosti, ugotovljeni po enkratnem odmerku. Očistek je med akutnem in kroničnem odmerjanju podoben, kar kaže, da ni časovno odvisnih sprememb v FK.

V študiji učinka hrane na tivozanib pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da obrok z visoko vsebnostjo maščob zmanjša najvišje ravni seruma ( $C_{max}$ ) za 23,4 % v primerjavi s temi ravni v stanju na tešče. Hrana ni imela učinka na celotno izpostavljenost (AUC). Na podlagi podatkov lahko ugotovimo, da se tivozanib lahko jemlje skupaj s hrano ali brez hrane (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Rezultati študije *in vitro* vezave na proteine so pokazali, da je tivozanib > 99 % vezan na plazemske beljakovine. V območju od 0,1 do 5  $\mu$ mol/l tivozaniba niso opazili odvisnosti vezave na plazemske beljakovine od koncentracije. Albumin je najpomembnejša komponenta, na katero se veže tivozanib v človeški plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da tivozanib ni ne substrat ne zaviralec izločevalne črpalke za več zdravil, P-glikoproteina. Rezultati študij *in vitro* kažejo, da je tivozanib lahko zaviralec intestinalnega BCRP.

### Biotransformacija

Rezultati študij presnove *in vitro* so pokazali, da sta CYP3A4 in CYP1A1 zmožna presnavljati tivozanib. Nespremenjeni tivozanib je najpogostejša oblika molekule v obtoku, zaznali niso nobenih pomembnih presnovkov v serumu pri izpostavljenosti, enaki ali večji kot 10 % skupne izpostavljenosti radioaktivnim snovem. Ker je CYP1A1 primarno izražen v ekstrahepatičnih tkivih, kot so pljuča in črevesje, se smatra, da ni verjetno, da bi bila ta izooblika obsežno vključena v jetrno presnovo.

Rezultati študij *in vitro* so pokazali, da so presnovki tivozaniba lahko podvrženi biotransformaciji z UGT prek poti UGT1A1, UGT1A3, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 in UGT1A10. Neposredna N-glukuronidacija tivozaniba je bila manj pomembna presnovna pot *in vitro*.

### Izločanje

Po kroničnem odmerjanju tivozaniba pri bolnikih RCC 21 dni, ki jim sledi 7 dni brez uporabe tivozaniba, je  $C_{min}$  tivozaniba približno 16,0 do 30,9 ng/ml.

V študijah, v katerih so proučevali fazo končnega izločanja, je imel tivozanib mediani  $t_{1/2}$  4,5-5,1 dan. Po enkratnem peroralnem odmerku [ $^{14}$ C]-tivozaniba je bilo približno 79 % radioaktivnih snovi zajetih v blatu in približno 12 % v urinu v obliki presnovkov. V urinu ni bilo nespremenjenega tivozaniba, kar kaže, da se tivozanib ne izloča skozi ledvice. [ $^{14}$ C]-tivozanib je bil prevladujoča spojina, povezana z zdravilom, v blatu. V blatu ni bilo presnovkov s [ $^{14}$ C] v količini, večji od 10 % odmerka.

## Posebne populacije

### Starost, spol in rasa

Glede na analizo populacijske farmakokinetike starost, spol ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tivozaniba.

### Jetrna okvara

Rezultati preskušanja zdravila z enkratnim odmerkom, v kateri so proučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje tivozaniba pri preiskovancih z jetrno okvaro, so pokazali, da se je ves čas trajanja meritev tivozanib pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razred B) ali hudo (Child-Pugh razred C) jetrno okvaro izločal počasneje. Izpostavljenost tivozanibu je bila povečana pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (povprečna  $AUC_{0-\infty}$  za 4,0-krat) in pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro (povprečna  $AUC_{0-\infty}$  za 2,6-krat). Pri izpostavljenosti bolnikov z blago (Child-Pugh razred A) jetrno okvaro niso poročali o pomembnem povečanju (povprečna  $AUC_{0-\infty}$  za 1,2-krat). Tivozanib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro in odmerke zmanjšati na eno kapsulo 1340 mikrogramov vsak drugi dan. Tivozaniba se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Ledvična okvara

Klinične študije s tivozanibom so bile opravljene pri bolnikih z RCC, ki so imeli koncentracijo kreatinina v serumu  $\leq 2$ -krat nad zgornjo mejo normalne vrednosti, vključno s tistimi, ki so morda že imeli predhodno nefrektomijo. Čeprav vpliv nadaljnjega slabjenja ledvične funkcije na skupno dispozicijo tivozaniba ni znan, so rezultati klinične študije pokazali, da se nespremenjeni tivozanib ni izločal v urin, kar kaže, da se tivozanib ne izloča skozi ledvice. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo izpostavljenosti tivozanibu pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Izkušnje z uporabo tivozaniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro so omejene in svetuje se previdnost.

### CYP in UGT v študijah in vitro

Rezultati študij *in vitro* s tivozanibom so pokazali, da ni induktor CYP. Rezultati študij *in vitro* na mikrosomih in hepatocitih človeških jeter, pri katerih so proučevali delovanje CYP1A2, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4, so pokazali, da je tivozanib blag zaviralec CYP2B6 in CYP2C8. Na podlagi *in vitro*  $IC_{50}$  in *in vivo* nevezane  $C_{max}$  ni verjetno, da bi tivozanib v klinično pomembni meri medsebojno deloval z učinkovinami, ki se presnavljajo s temi encimi.

Rezultati študij *in vitro* so pokazali, da tivozanib ni močan zaviralec presnovnih aktivnosti UGT (UDP-glukuronil- transferaze), in da klinično pomembno medsebojno delovanje z zdravili, ki se presnavljajo po teh poteh, ni verjetno.

### In vitro študije prenašalcev

Študije *in vitro* so pokazale, da tivozanib ni ne substrat ne zaviralec prenašalnih beljakovin MDR1 (P-gp), OCT1, OATP1B1, OATP1B3 in BSEP. Tivozanib nadalje ni bil *in vitro* zaviralec OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2-K niti substrat MRP2 in BCRP.

Tivozanib zavira prenašalno beljakovino BCRP *in vitro* pri koncentracijah, pri katerih je vpliv na delovanje BCRP v črevesju *in vivo* verjetno omejen.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

V raziskavah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah so poročali o nenormalnostih na rastočih sekalcih (tanki lomljivi zobje, izguba zob, malokluzija) pri odmerkih, približno 2-krat večjih kot izračunani ekvivalentni odmerek za človeka, in hipertrofijo rastnega hrustanca pri odmerkih, približno 0,7- do 7-krat večjih, kot je izračunani ekvivalentni odmerek za človeka. Tivozanib je



povzročil hipertrofijo ravnega hrustanca, odsotnost aktivnih *corpora lutea* in odsotnost dozorevajočih foliklov pri opicah cynomolgus pri ravnih odmerkih, pri katerih je bila izpostavljenost ekvivalentna izpostavljenosti, zabeleženi pri priporočenem kliničnem odmerku.

#### Razmnoževanje, mutagenost, zmanjšanje plodnosti

Tivozanib lahko negativno vpliva na plodnost pri človeku. Rezultati predkliničnega preskušanja zdravila, pri kateri so proučevali parametre parjenja in plodnosti pri samcih podgan, so >2-krat večji odmerki od priporočenega kliničnega odmerka povzročili povečanje epididimisa in mase mod, kar je bilo povezano z neplodnostjo. O povečanih masah mod so poročali pri 7-krat večjem odmerku, kot je priporočen klinični odmerek. Pri samicah podgan so zabeležili povečanje števila neviabilnih plodov pri 0,7-kratniku priporočenega kliničnega odmerka, medtem ko so  $\geq 2$ -krat večji odmerki, kot je priporočen klinični odmerek, povzročili neplodnost.

Tivozanib je teratogen, embriotoskičen in fetotoksičen pri brejih podganah, ki so prejemale 5-krat manjši odmerek, kot je priporočen klinični odmerek (glede na človeka s 60 kg). Študije pri brejih samicah kuncev niso pokazale vpliva na zdravje matere ali razvoj zarodka oz. ploda pri odmerkih, ki so ustrezali približno 0,6-kratniku izpostavljenosti človeka priporočenemu odmerku.

#### Kancerogenost

Študij kancerogenosti s tivozanibom niso opravili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule

##### *Vsebina kapsule*

manitol

magnezijev stearat

##### *Ovojnica kapsule*

želatina

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)

rumeni železov oksid (E172)

##### *Tiskarska barva (rumena)*

šlak

propilenglikol

koncentrirana raztopina amoniaka

titanov dioksid (E171)

tartrazin (E102)

##### *Tiskarska barva (modra)*

šlak

propilenglikol

koncentrirana raztopina amoniaka

indigotin (E132)

#### Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule

##### *Vsebina kapsule*

manitol

magnezijev stearat

*Ovojnica kapsule*  
želatina  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

*Tiskarska barva (modra)*  
šelak  
propilenglikol  
koncentrirana raztopina amoniaka  
indigotin (E132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Bela plastenka iz HDPE s pokrovčkom, varnim za otroke, ki vsebuje 21 trdih kapsul.  
Vsako pakiranje vsebuje 1 plastenko.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule  
EU/1/17/1215/001

Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule  
EU/1/17/1215/002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. avgust 2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 15/07/2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule  
tivozanib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 890 mikrogramom tivozaniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tartrazin. Za dodatne informacije glejte navodila za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 trdih kapsul.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1215/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Fotivda 890 mikrogramov

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NAJMANJ NA PRETISNEM OVOJU ALI DVOJNEM TRAKU**

**ETIKETA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule  
tivozanib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 890 mikrogramom tivozaniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tartrazin. Za dodatne informacije glejte navodila za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 trdih kapsul.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule  
tivozanib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 1340 mikrogramom tivozaniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 trdih kapsul.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/17/1215/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Fotivda 1340 mikrogramov

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NAJMANJ NA PRETISNEM OVOJU ALI DVOJNEM TRAKU**

**ETIKETA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule  
tivozanib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje tivozanibijev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 1340 mikrogramom tivozaniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

21 trdih kapsul.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenke shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILA ZA UPORABO**



## Navodila za uporabo

### Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule tivozanib

**Pred začetkom jemanja tega zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Fotivda in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fotivda
3. Kako jemati zdravilo Fotivda
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Fotivda
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Fotivda in za kaj ga uporabljamo**

Učinkovina v zdravilu Fotivda je tivozanib, ki je zaviralec protein kinaze. Tivozanib zmanjšuje dovod krvi raku, zaradi česar se upočasni rast in širjenje rakavih celic. Deluje tako, da zavira delovanje beljakovine, imenovane vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF). Z zaviranjem delovanja VEGF preprečuje nastajanje novih krvnih žil.

Z zdravilom Fotivda zdravimo odrasle z napredovalim rakom ledvic. To zdravilo uporabimo pri bolnikih, ki se še niso zdravili z drugimi zdravili, kot so interferon alfa ali interlevkin-2, ali pri bolnikih, pri katerih ta zdravila niso pomagala zaustaviti bolezni.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Fotivda**

Ne jemljite zdravila Fotivda:

- če ste alergični na tivozanib ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zeliščno zdravilo iz šentjanževke, s katerim zdravimo depresijo in tesnobo).

## Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Fotivda se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate **visok krvni tlak**.  
Zdravilo Fotivda lahko poviša krvni tlak. Zdravnik vam bo redno preverjal krvni tlak in če je previsok, lahko predpiše zdravilo proti visokem krvnem tlaku ali zmanjša odmerek zdravila Fotivda. Če krvni tlak ne pade, se lahko zdravnik odloči prekiniti ali zaustaviti zdravljenje z zdravilom Fotivda. Če že jemljete zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka in zdravnik zmanjša odmerek zdravila Fotivda ali prekine ali zaustavi zdravljenje, vas bodo redno pregledovali, če imate morda nizek krvni tlak.
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile
- če imate težave zaradi **krvnih strdkov**.  
Pri zdravljenju z zdravilom Fotivda obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov (trombozo) v krvnih žilah. Strdki lahko razpadejo, potujejo po krvnem obtoku in zamašijo drugo žilo. Zdravnika obvestite, če ste imeli kadar koli enega od naslednjih stanj:
  - krvni strdek v pljučih (s kašljem, bolečinami v prsih, nenadno zasoplostjo ali izkašljevanjem krvi)
  - krvni strdek v nogah ali rokah, očesu ali možganih (z bolečino ali zatekanjem rok in nog, motnjo vida ali spremembami duševnega stanja)
  - možgansko kap ali znake in simptome „male kapi“ (prehodni ishemični napad)
  - srčni infarkt
  - visok krvni tlak
  - sladkorno bolezen
  - večjo operacijo
  - več poškodb, kot so zlomljene kosti in poškodbe notranjih organov
  - nezmožnost premikanja dalj časa
  - srčno popuščanje, ki lahko povzroči sopenje ali zatekanje gležnjev
  - nezmožnost dihati, modrikasta koža, modrikaste konice prstov ali ustnice, nemirnost, tesnoba, zmedenost, moteno stanje zavesti ali občutka zavedanja, hitro, plitko dihanje, pospešen srčni utrip in prekomerno potenje.
- če imate ali ste preboleli katerega koli od naslednjih simptomov ali če se zdravite zaradi srčnega popuščanja.
  - zasoplost (dispneja), ko se naprezate ali uležete
  - občutek šibkosti in utrujenosti
  - zatekanje (edem) v nogah, gležnjih in stopalih
  - zmanjšana zmožnost telesne dejavnosti
  - vztrajen kašelj ali piskajoče dihanje z belim ali roza izmečkom, obarvanim s krvjoV času jemanja zdravila je treba spremljati znake in simptome morebitnega srčnega popuščanja. Po potrebi zdravnik lahko zmanjša odmerek zdravila Fotivda ali začasno prekine ali zaustavi zdravljenje s tem zdravilom.
- če imate ali če se zdravite zaradi **nenormalne hitrosti in ritma srčnega utripa (aritmija)**.  
Zdravnik bo spremljal delovanje zdravila Fotivda na srce tako, da bo beležil električno dejavnost srca (elektrokardiogram) ali meril vsebnost kalcija, magnezija in kalija v krvi med zdravljenjem.
- če imate **težave z jetri**.  
Zdravnik bo redno preverjal, kako dobro delujejo jetra, pred in med zdravljenjem z zdravilom Fotivda (npr. s krvnimi testi) ter po potrebi zmanjšal pogostost jemanja zdravila Fotivda.

- če imate **težave s ščitnico** ali **če se zdravite z zdravili proti bolezni ščitnice**. Zdravljenje z zdravilom Fotivda lahko povzroči, da začne ščitnica delovati slabše kot normalno. Zdravnik bo redno spremljal, kako dobro vam deluje ščitnica, pred in med zdravljenjem z zdravilom Fotivda (npr. s krvnimi testi).

Med jemanjem zdravila Fotivda se pogovorite z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če **ste zasopli ali vam zatekajo gležnji**.  
Zdravnika takoj obvestite o tem, saj sta to lahko simptoma srčnega popuščanja. Zdravnik bo stalno spremljal to stanje in po potrebi glede na resnost zmanjšal odmerek zdravila Fotivda ali začasno prekinil ali zaustavil zdravljenje z zdravilom Fotivda.
- če imate težave zaradi **krvavenja**.  
Zdravljenje z zdravilom Fotivda lahko poveča tveganje za krvavitve. Če se pojavijo težave zaradi krvavenja (zatečen boleč trebuh (abdomen), bljuvanje krvi, izkašljevanje krvi, črno blato, kri v urinu, glavobol ali sprememba duševnega stanja), o tem takoj obvestite zdravnika. Morda boste morali začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Fotivda.
- če rezultati laboratorijski preiskav pokažejo, da imate **beljakovine v urinu**.  
Zdravnik bo preveril vsebnost beljakovin v urinu pred zdravljenjem in nato redno med zdravljenjem. Odvisno od rezultatov se lahko zdravnik odloči zmanjšati odmerek zdravila Fotivda ali začasno prekiniti ali zaustaviti zdravljenje s tem zdravilom.
- če imate možgansko bolezen, t. i. **sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)**.  
Če zaznate simptome, kot so glavobol, napad krčev, pomanjkanje energije, zmedenost, slepota ali druge motnje vida in nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, o tem takoj obvestite zdravnika. Če vam diagnosticirajo PRES, se lahko zdravnik odloči zaustaviti zdravljenje z zdravilom Fotivda.
- če **koža na dlaneh ali podplatih** postane suha, razpokana, se lušči, skeli ali ščemi.  
To so lahko simptomi stanja t. i. kožne reakcije roka-noga. Zdravnik bo zdravil stanje in, odvisno od resnosti, se bo lahko odločil zmanjšati odmerek zdravila Fotivda ali začasno prekiniti ali zaustaviti zdravljenje s tem zdravilom.
- če imate simptome **gastrointestinalne perforacija ali nastajanja fistule** (nastajanje luknje v želodcu ali črevesju ali nastajanje nenormalnega prehoda med deli črevesja), kot so hude bolečine v želodcu, mrzlica, vročina, slabost, bruhanje ali boleča zapora črevesja, driska ali krvavitev iz zadnjika.  
Med zdravljenjem z zdravilom Fotivda vas bo zdravnik redno pregledoval, če imate te simptome.
- če potrebujete **operacijo ali drugo obliko kirurškega posega**.  
Zdravnik lahko priporoči, da začasno prekinete jemanje zdravila Fotivda, če morate imeti operacijo ali kirurški poseg, ker lahko zdravilo vpliva na celjenje.

### Otroci in mladostniki

**Ne** dajte zdravila Fotivda otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. To zdravilo ni bilo raziskano pri otrocih in mladostnikih.

### Druga zdravila in Fotivda

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in druga zdravila, ki ste jih kupili brez recepta.

Zdravilo Fotivda morda ne bo delovalo enako učinkovito, če ga jemljete skupaj z določenimi drugimi zdravili. Povejte zdravniku, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil; morda se bo zdravnik odločil zamenjati zdravilo:

- deksametazon (kortikosteroid za zmanjšanje vnetja in zdravljenje motenj imunskega sistema);

- rosuvastatin (zdravilo, ki pomaga znižati ravni holesterola v krvi);
- fenobarbital, fenitoin, karbamazepin (zdravilo proti epilepsiji);
- nafcillin, rifampicin, rifabutin, rifapentin (antibiotiki);
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*, zeliščno zdravilo iz šentjanževke za zdravljenje depresije in tesnobe), saj tega zeliščnega zdravila ni dovoljeno jemati istočasno z zdravilom Fotivda.

### Nosečnost, dojenje in plodnost

- **Če ste noseči, ne jemljite zdravila Fotivda.** Povejte zdravniku, ki vas bo poučil o tveganju jemanja zdravila Fotivda za vašega otroka.
- Oba s partnerjem morata **uporabljati učinkovito kontracepcijo**. Če vi ali vaš partner jemljeta hormonsko kontracepcijo (tableta, vsadek ali obliž) **morate uporabiti dodatno pregradno metodo** ves čas zdravljenja in še en mesec po zaključenem zdravljenju.
- **Ne dojite, ko jemljete zdravilo Fotivda**, saj ni znano, ali učinkovina v zdravilu Fotivda lahko preide v materino mleko. Če že dojite, se posvetujte z zdravnikom.
- Če želite zanositi, se o tem pogovorite z zdravnikom, saj zdravilo Fotivda lahko vpliva na **plodnost** moških in žensk.

### Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Zdravilo Fotivda ima lahko neželene učinke, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite ali upravljate strojev, če se počutite šibko, utrujeno ali omotično. Glejte poglavje 4 „Možni neželeni učinki“.

### Zdravilo Fotivda vsebuje tartrazin (E102)

Tiskarska barva na kapsulah Fotivda 890 mikrogramov vsebuje tartrazin (E102), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

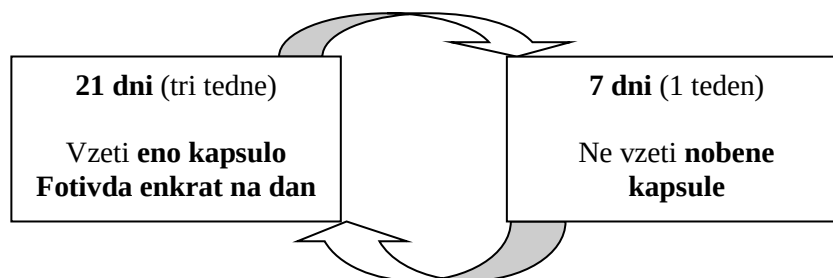
## 3. Kako jemati zdravilo Fotivda

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je ena kapsula zdravila Fotivda po 1340 mikrogramov, ki jo vzamete enkrat na dan 21 dni (3 tedne), sledi 7-dnevni premor (1 teden), ko ne vzamete nobene kapsule.

Ta razpored ponavljate v 4-tedenskih ciklih.



Zdravnik vas bo redno pregledoval in z jemanjem zdravila Fotivda boste normalno nadaljevali, dokler zdravilo učinkuje in nima nesprejemljivih neželenih učinkov.

### Zmanjšani odmerek

Če se vam pojavijo hudi neželeni učinki, se lahko zdravnik odloči prekiniti zdravljenje z zdravilom Fotivda in/ali zmanjšati odmerek na:

eno kapsula zdravila Fotivda po 890 mikrogramov na dan 21 dni (3 tedne) s 7-dnevnim premorom, ko ne vzamete nobene kapsule.

Ta razpored ponavljate v 4-tedenskih cikliih.

### **Težave z jetri**

Pri morebitnih **težavah z jetri** vam zdravnik lahko zmanjša pogostost jemanja odmerka na vsak drugi dan (tj. ena kapsula po 1340 mikrogramov vsak drugi dan).

### **Zdravilo skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Fotivda je treba vzeti z vodo, jemlje se ga lahko s hrano ali brez nje. Pogoltnite celo kapsulo. Ne žvečite, raztapljajte ali odpirajte kapsule, preden jo pogoltnete.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Fotivda, kot bi smeli**

Takoj povejte zdravniku, če ste vzeli več kot predpisano 1 kapsulo na dan.

Če vzamete preveč zdravila Fotivda, so neželeni učinki verjetnejši ali resnejši, predvsem visok krvni tlak. **Takoj poiščite zdravniško pomoč**, če ste zmedeni, če se spremeni vaše duševno stanje ali če imate glavobole. To so vse simptomi visokega krvnega tlaka.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Fotivda**

Če ste pozabili vzeti kapsulo, **ne** vzemite nadomestne kapsule. Vzemite naslednji odmerek po običajnem razporedu.

**Ne** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo.

Če bruhate po zaužitju zdravila Fotivda, **ne** vzemite nadomestne kapsule. Vzemite naslednji odmerek po običajnem razporedu.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Fotivda**

Ne prekinite jemanja zdravila, razen če vam tako predpiše zdravnik. Če prenehate jemati kapsule, tvegate, da se vam stanje poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

**Visok krvni tlak** je najresnejši in zelo pogost neželeni učinek (glejte tudi poglavje 2 „*Opozorila in previdnostni ukrepi*“).

**Zdravniku takoj povejte**, če menite, da imate **visok krvni tlak**. Simptomi vključujejo hude glavobole, zamegljen vid, zasoplost, spremembe v duševnem stanju, kot so občutek tesnobe, zmedenosti ali dezorientiranost.

Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom Fotivda redno meril krvni tlak. Če izmeri visok krvni tlak, vam lahko predpiše zdravilo proti visokem krvnem tlaku, zmanjša odmerek zdravila Fotivda ali prekine zdravljenje z zdravilom Fotivda.

### **Drugi neželeni učinki**

**Zelo pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- težave pri govoru,
- driska,
- izguba apetita; hujšanje,
- glavobol,
- oteženo dihanje; zasoplost med vadbo; kašljanje,

- utrujenost; nenavadna šibkost; bolečina (vključno z bolečino v ustih, kosteh, udih, ob strani telesa, dimljah, bolečino zaradi tumorja),
- vnetje v ustih; blaga bolečina ali neugodje v ustih; slabost (siljenje na bruhanje); bolečina, neugodje in napetost v trebuhu,
- sindrom roka-noga z rdečico na koži, zatekanjem, otrplostjo in luščenjem kože na dlaneh in podplatih,
- bolečina v hrbtu,
- utrujenost in pomanjkanje energije.

#### **Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- premalo aktivna ščitnica, ki lahko povzroči simptome, kot so utrujenost, otopelost, mišična šibkost, počasen srčni utrip, pridobivanje telesne teže,
- nespečnost,
- okvara živcev, vključno z otrplo, mravljinčasto, občutljivo kožo ali otrplostjo in šibkostjo v rokah in nogah,
- težave z vidom, vključno z zamegljenim vidom,
- hiter srčni utrip; stiskanje v prsnem košu; srčni infarkt/zmanjšan dotok krvi v srce; krvni strdek ali izkašljevanje krvi,
- krvni strdek v pljučih. Simptomi vključujejo: kašelj, bolečino v prsnem košu, nenadno zadihanost ali izkašljevanje krvi,
- krvni strdek v globoki veni, kot je vena v nogi,
- zelo visok krvni tlak, ki vodi do možganske kapi; pordela koža,
- krvavitev iz nosu; izcedek iz nosu; zamašen nos,
- napenjanje; zgaga; oteženo požiranje in bolečina pri požiranju; vneto grlo; napihnjen trebuh; zatekel in boleč jezik; vnete razbolene in/ali krvaveče dlesni,
- sprememba okusa ali izguba okusa,
- omotica; zvonjenje v ušesih; omotica in občutek vrtenja v glavi (vrtoglavica),
- krvavenje, npr. v možganih, iz ust, dlesni, pljuč, želodca, črevesne razjede, ženskih spolovil, zadnjika, nadledvične žleze,
- izkašljevanje krvi; bljuvanje krvi,
- bledičnost in utrujenost zaradi prekomernih krvavitev,
- bruhanje; prebavne težave; zaprtost; suha usta,
- srbeča koža; izpuščaj; srbenje po telesu; luščenje kože; suha koža; izpadanje las; rdečica na koži, tudi na rokah in trupu; akne,
- vročina; bolečina v prsnem košu; zatekanje stopal in nog; mrzlica in nizka telesna temperatura,
- bolečina v sklepih; bolečina v mišicah,
- povečana količina beljakovin v urinu,
- nenormalni izvidi preiskav krvi za jetra, trebušno slinavko, ledvice in ščitnico,
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroči hudo bolečino v trebuhu, ki se lahko razširi na hrbtni del.

#### **Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- gnojni izpuščaji; glivične okužbe,
- hitro nastajanje podplutb, krvavenje pod kožo,
- prekomerno delovanje ščitnice (ki lahko povzroči simptome, kot so povečan apetit, hujšanje, neprenašanje vročine, povečano potenje, drgetanje, hiter srčni utrip); povečana ščitnica,
- povečano število rdečih krvnih celic,
- izguba spomina,
- začasno zmanjšan dotok krvi v možgane,
- vodene oči,
- zamašena ušesa,
- pomanjkljiv pretok krvi skozi krvne žile,
- peptična razjeda v tankem črevesju,
- rdeča, zatekla in boleča koža; mehurji na koži; prekomerno potenje; koprivnica,
- mišična šibkost,
- zatekanje ali draženje sluznic,

- nenormalen elektrokardiogram (EKG), hiter in/ali nepravilen srčni utrip,
- srčno popuščanje. Simptomi vključujejo zasoplost ali zatekanje gležnjev. Zatekanje v pljučih zaradi nabiranja tekočine.

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Simptomi vključujejo glavobol, napad krčev, pomanjkanje energije, zmedenost, slepoto ali druge motnje vida in nevrološke motnje.

**Neznana pogostnost** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Fotivda**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Fotivda**

#### Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule

Učinkovina je tivozanib. Ena trda kapsula vsebuje tivozanibjev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 890 mikrogramom tivozaniba.

Druge sestavine so:

- *Vsebina kapsule*: manitol, magnezijev stearat.
- *Ovojnina kapsule*: želatina, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172).
- *Tiskarska barva, rumena*: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amoniaka, titanov dioksid (E171), tartrazin (E102) (glejte poglavje 2 “Zdravilo Fotivda vsebuje tartrazin (E102)”).
- *Tiskarska barva, modra*: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amoniaka, indigotin (E132).

#### Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule

Učinkovina je tivozanib. Ena trda kapsula vsebuje tivozanibjev klorid monohidrat v količini, ki ustreza 1340 mikrogramom tivozaniba.

Druge sestavine so:

- *Vsebina kapsule*: manitol, magnezijev stearat.
- *Ovojnina kapsule*: želatina, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).
- *Tiskarska barva, modra*: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amoniaka, indigotin (E132).

**Izgled zdravila Fotivda in vsebina pakiranja**

Fotivda 890 mikrogramov trde kapsule imajo temnomodri neprozorni pokrovček in svetlorumeno neprozorno telo, napis "TIVZ", natisnjen z rumenim črnilom na pokrovčku, in napis "LD" na telesu kapsule, natisnjen s temnomodrim črnilom.

Fotivda 1340 mikrogramov trde kapsule imajo svetlorumeni neprozorni pokrovček in svetlorumeno neprozorno telo, napis "TIVZ", natisnjen s temnomodrim črnilom na pokrovčku, in napis "SD" na telesu kapsule, natisnjen s temnomodrim črnilom.

Zdravili Fotivda 890 mikrogramov in Fotivda 1340 mikrogramov sta pakirani po 21 kapsul v HDPE plastenki z zapiralom, varnim za otroke.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nizozemska

**Proizvajalec**

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.